

10/533660

JC20 Rec'd PC 270 05 MAY 2005

DOCKET NO.: 21 2US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Youichi ARAI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/11244

INTERNATIONAL FILING DATE: September 3, 2003

FOR: BLOOD FLUIDITY-IMPROVING AGENT

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-322474	06 November 2002
Japan	2002-323623	07 November 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/11244. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number
22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

03.09.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年11月6日

出願番号
Application Number: 特願2002-322474
[ST. 10/C]: [JP 2002-322474]

REC'D 23 OCT 2003

WIPO PCT

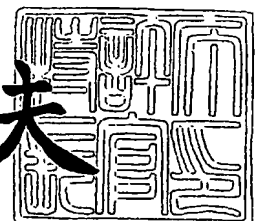
出願人
Applicant(s): 花王株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 P05061411
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 35/78

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 新井 陽一

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 渡辺 卓也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 塩屋 靖

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 高橋 宏和

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

【氏名】 鈴木 淳

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

【氏名】 落合 龍史

【特許出願人】

【識別番号】 000000918

【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脳血管障害改善剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする脳血管障害改善剤。

【請求項 2】 有効成分がカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を含む植物抽出物である請求項 1 記載の脳血管障害改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、脳血管障害改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

脳卒中は脳血管障害の一種で、脳梗塞、脳出血などに分類される。また国内における脳卒中死亡者は、統計上、ガン、虚血性心疾患について第 3 位と非常に多い疾患である。脳血管障害の危険因子としては、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、飲酒、肥満及びストレスなどの生活習慣に由来した因子が挙げられ、今後高齢化社会の到来でさらなる増加が懸念される。

【0003】

従来、脳血管障害を予防する有効成分としては、医薬品としてはカルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬（非特許文献 1 参照）などが使用されている一方で、ドコサヘキサエノイル基を含む脂肪酸残基を有するグリセロリン脂質（特許文献 1 参照）、MCP-1（Monocyte Chemotactic Protein-1）阻害剤（特許文献 2 参照）、抗エンドセリン作用を有する化合物（特許文献 3 参照）、キトサン（特許文献 4 参照）、活性化プロテイン C（特許文献 5 参照）、ハプトグロビン（特許文献 6 参照）などを利用する方法も提案されている。

【0004】

【非特許文献 1】

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会,：“第 7 章 臓

器障害を合併する高血圧の治療” 日本高血圧治療ガイドライン2000年版, 45-46
(2000)

【特許文献1】

特開 2000-239168号公報

【特許文献2】

特開平 11-60502号公報

【特許文献3】

特開平 10-72363号公報

【特許文献4】

特開平 10-182469号公報

【特許文献5】

特開平 7-233087号公報

【特許文献6】

特開平 6-128173号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、現状において脳血管障害改善のための医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず夜間における過剰降圧、低血圧、空咳、頭痛、めまい等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、脳血管障害改善を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また脳血管障害改善効果が発現されるまでに長期間を要するものが多い。そこで、本発明は、脳血管障害改善効果が高く、かつ、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならず、脳血管障害改善剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、長期的に服用又は摂取することができる安全性の高い成分の中から脳血管障害改善効果を有する成分を見出すべく種々検討した結果、生コーヒー抽出物に多く含まれているカフェイルキナ酸類が優れた脳血管障害改善効果を有

することを見出した。カフェイルキナ酸類は、マイルドな脳血管障害改善作用を有することから、従来の医薬品で認められるような副作用はほとんどなく、また、日常生活において摂取が容易であることから健康食品や医薬品として有用であることを見出した。

【0007】

すなわち本発明は、カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする脳血管障害改善剤を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明で用いるカフェイルキナ酸類は、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により工業的に製造することもできる。

【0009】

本発明におけるカフェイルキナ酸類には、立体異性体が存在し、本発明では、純粋な立体異性体又はそれらの混合物を用いることができる。本発明におけるカフェイルキナ酸類は、具体的には、3-カフェイルキナ酸（クロロゲン酸）、4-カフェイルキナ酸、5-カフェイルキナ酸、3, 4-ジカフェイルキナ酸、3, 5-ジカフェイルキナ酸、4, 5-ジカフェイルキナ酸、3-フェルリルキナ酸、4-フェルリルキナ酸、5-フェルリルキナ酸及び3-フェルリル-4-カフェイルキナ酸等が含まれる。

【0010】

カフェイルキナ酸類は、塩にすることにより水溶性を向上させ、生理学的有効性を増大させることができる。これらの塩としては、薬学的に許容される塩であれば好ましい。このような塩形成用の塩基物質としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；水酸化アンモニウム等の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が用いられるが、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。本発明においては、これらの塩を調製してから、その他の成分か

らなる組成物中に添加したものでよいし、カフェイルキナ酸類と塩形成成分とを別々に該組成物中に添加して、この中で塩を形成してもよい。

【0011】

カフェイルキナ酸類を含有する天然物、特に植物抽出物としては、例えば、コーヒー、キャベツ、レタス、アーチチョーク、トマト、ナス、ジャガイモ、ニンジン、リンゴ、ナシ、プラム、モモ、アプリコット、チェリー、ヒマワリ、モロヘイヤ、カンショなどのクロロゲン酸を多く含む植物から抽出したものが好ましい。

【0012】

例えば、カフェイルキナ酸類は、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果等の植物体から抽出したものが好ましい。更にアカネ科コーヒー (Coffee arabica L INNE) の種子より、温時アスコルビン酸、クエン酸酸性水溶液又は熱水で抽出して得たものがより好ましい。

【0013】

具体的には、生コーヒー抽出物としては、長谷川香料 (株) 「フレーバーフォルダー」、リンゴ抽出物としては、ニッカウキスキー (株) 「アップルフェノン」、ヒマワリ種抽出物としては、大日本インキ化学工業 (株) 「ヘリアント」などが挙げられる。

【0014】

植物抽出物中のカフェイルキナ酸類の含有量としては、1～100重量%、更に、3～50重量%、特に、20～40重量%が、脳血管障害改善効果及び投与量の関係から好ましい。

【0015】

血管障害因子には高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、飲酒、肥満及びストレスなどがあげられるが、最終的な血管壁の変化は粥状動脈硬化症と細小動脈硬化症の大きく2つに分けられる。粥状動脈硬化症は、血管中膜の増大と血管平滑筋細胞の増殖、コレステリンの沈着と単核球・マクロファージの浸潤などからなる動脈硬化である。また、細小動脈硬化症は、より小さな血管でみられ血管中膜の変性壊死、硝子化が特徴である。この血行障害が脳循環系で発生した場合が脳血管

障害であり、生命の危機にかかわる重大な疾患の一つである。

【0016】

動物を対象とした脳血管障害改善効果の評価法としては、脳卒中易発症高血圧ラット（SHRSP）（Yamori Y., Nagaoka A., Okamoto K.,: “Importance of genetic factors in hypertensive cerebrovascular lesion.: An evidence obtained by successive selective breeding of stroke-prone and resistant SHR.” Jpn circ. J., 38, 1095-1100(1974)）、マウス（Sasaki M., Laurence T.D., Teramoto A.,: “マウス急性硬膜下血腫モデルと虚血性病変” 日本脳神経外科学会総会抄録集, 59, 273(2000)）、ウサギ（磯谷栄二, 伊東芳史, 水野祐介, 大野喜久朗, 平川公義, : “ウサギくも膜下出血モデルに対する低用量ニトログリセリン・塩酸ファスジル併用療法” 脳血管れん縮, 14, 313-317(1999)）、イヌ（川島明次, 糟谷英俊, 笹原篤, 井沢正博, 高倉公朋, 宮島誠: “ニカルジピン徐放剤のイヌ脳血管れん縮モデルにおける有効性” 脳血管れん縮, 14, 322-325(1999)）などの方法が報告されている。

本発明においては、SHRSPを使用した実験で脳卒中に対する効果を評価した。SHRSPは、高血圧自然発症ラット（SHR）から選択交配によって分離された近交系である。SHRSPは加齢とともに高血圧を発症し、脳血管障害を起こすので、脳卒中を自然に発症する唯一のモデル動物で、世界中で広く用いられている。

このSHRSPの病態は、病理学的にはヒトと極めて類似しており、脳出血と脳梗塞が両方発症してくる。共に病理的には動脈壊死が基礎病変で破綻すれば脳出血となり、血栓を伴って脳梗塞を発症する。

【0017】

本発明に用いるカフェイルキナ酸類の成人（体重60kg）1日あたりの有効投与量は、1日に0.5～5000mgとすることが好ましく、特に30～500mgとすることがより好ましい。

【0018】

本発明の脳血管障害改善剤を医薬品として用いる場合、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物とすることができる。

経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤、サプリメント等の固形状製剤あるいは粉末状食品等などが挙げられる。またこれらの製剤は、サプリメント等の食品として用いてもよい。

これらの製剤中のカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩の含有量は、0.1～80重量%、特に20～60重量%が好ましい。

本発明の脳血管障害改善剤を食品として用いる場合、当該食品の形態としては、前記製剤の他、有効成分の他に慣用の食品添加物を加えた飲料、醤油、牛乳、ヨーグルト、味噌等の液状又は乳状又はペースト状の食品；ゼリー、グミ等の半固形状食品；クッキー、ガム、豆腐等の形態が挙げられる。

液状又は乳状又はペースト状の食品又は半固形状食品中のカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩の含有量は、0.01～5重量%、特に0.05～1重量%が好ましい。

また、非経口用組成物としては、注射剤などの静脈内投与製剤、坐剤、皮膚外用剤などが挙げられる。

【0019】

本発明の脳血管障害改善剤は、安全性に優れ、健常者が日常、飲食しても何ら問題なく、錠剤、顆粒剤等のサプリメントの形態や、種々の飲料の形態、各種食品の形態、特に特定保健用食品の形態で用いてもよい。

【0020】

【実施例】

試験例（脳血管障害改善効果の評価）

i) 実験材料及び方法

(a) 使用動物

6週齢の脳卒中易発性高血圧ラット（SHRSP/Izm、オス）を1週間以上馴化したのちに試験を開始した。ラットはすべて温度20～26℃、湿度40～70%、照明時間12時間（午前6時～午後6時）の条件下で飼育した。

(b) 投与方法及び投与量

実施例、比較例の検体を8週齢から1日1回、49日間反復投与した。投与方

法は経口投与とし、金属製経口ゾンデを取り付けたポリプロピレン製ディスプレイ注射筒を用いて強制投与した。実施例はクロロゲン酸（シグマケミカル社）を50mg/kg/日、比較例は注射用水（大塚製薬）を使用した。実施例の媒体は注射用水とした。

飼料は、入荷から群分けまでは、固形飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業（株））を、群分け後は固形飼料（SP（0.4%食塩含有飼料）、オリエンタル酵母工業（株））を自由摂取させた。飲料水は、入荷から群分けまでは、水道水を、群分け後は1%食塩水を自由摂取させた。

(c) 試験方法

最終投与日に生存している動物は、ペントバルビタール下にて放血致死させ、病理組織学的検査で脳卒中の有無を調べた。なお、投与期間途中で死亡した動物についてはそのつど脳卒中の有無を調べた。

【0021】

ii) 結果

表1から明らかなように、実験例（クロロゲン酸投与群）は比較例（コントロール）に比べ明らかに脳卒中の発生が抑制されており、脳血管障害改善効果が認められた。

【0022】

【表1】

群	使用匹数	脳卒中確認数
実験例	10	3
比較例	10	7

【0023】

実施例1 飲料

【0024】

【表 2】

原料	配合量 (重量%)
クロロゲン酸	0.1
リンゴ酸	0.1
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	99.6
計	100.0

【0025】

この組成の飲料は、風味も良く美味であった。

【0026】

実施例 2 飲料

【0027】

【表 3】

原料	配合量 (重量%)
クロロゲン酸	0.2
烏龍茶	99.8
計	100.0

【0028】

この組成の飲料は、風味も良く美味であった。

【0029】

実施例 3 錠剤

【0030】

【表 4】

原料	配合量 (重量%)
コーンスターチ	40.0
結晶性セルロース	40.2
カルボキシメチルセルロース	5.0
アスコルビン酸	0.01
無水ケイ酸	0.5
オリーブ油	4.39
クエン酸	4.9
クロロゲン酸	5.0
計	100.0

【0031】

上記組成からなる錠剤を製造した。

【0032】

実施例 4 軟カプセル剤皮組成

【0033】

【表 5】

原料	配合量 (重量%)
ゼラチン	70.00
グリセリン	22.90
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
パラオキシ安息香酸プロピル	0.51
水	6.44
計	100.00

【0034】

上記組成からなる軟カプセル剤皮（オーバル型、重さ 150mg）の中に大豆油 400mg とクロロゲン酸 20mg を定法により充填し、軟カプセル剤を製造した。

【0035】

実施例 5 菓子

【0036】

【表 6】

原料	配合量 (重量%)
菜種油	15
コーンスターチ	15
小麦粉	44.8
バター	5
フラクトース	14
クロロゲン酸	0.3
食塩	0.5
重曹	0.4
水	5
計	100

【0037】

上記組成よりなるクッキーを焼成した。

【0038】

実施例 6 飲料

【0039】

【表 7】

原料	配合量 (重量%)
生コーヒー豆抽出物	0.3
クエン酸	0.1
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	99.4
計	100.0

【0040】

クロロゲン酸が30重量%含有する生コーヒー豆抽出物を使用したため、飲料中にクロロゲン酸は0.09重量%含まれる。

【0041】

実施例 7 飲料

【0042】

【表8】

原料	配合量 (重量%)
リンゴ抽出物	0.3
クエン酸	0.2
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	99.3
計	100.0

【0043】

クロロゲン酸が50重量%含有するリンゴ抽出物を使用したため、飲料中にクロロゲン酸は0.15重量%含まれる。

【0044】

実施例8 飲料

【0045】

【表9】

原料	配合量 (重量%)
ヒマワリ抽出物	0.5
クエン酸	0.15
アスコルビン酸	0.2
香料	0.1
水	99.05
計	100.0

【0046】

クロロゲン酸が3重量%含有するヒマワリ抽出物を使用したため、飲料中にクロロゲン酸は0.015重量%含まれる。

【0047】

【発明の効果】

本発明脳血管障害改善剤は、脳血管障害が改善されるとともに、安全性が高く

、長期間経口摂取ができることから、医薬品だけでなく機能性食品、特定保健用食品等としても有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安全性が高く、長期間摂取可能な脳血管障害改善剤の提供。

【解決手段】 カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする脳血管障害改善剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-322474
受付番号	50201675702
書類名	特許願
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成14年11月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年11月 6日
-------	-------------

特願2002-322474

出願人履歴情報

識別番号

[000000918]

1. 変年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1990年 8月24日
新規登録
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
花王株式会社